à Monsieur le Professeur Tiffeneau

Membre de l'Académie de Médecine.

hommage de mon respectueux attachement et de toute ma reconnaissance.

J. Regnier. 1. 12. 27.

EXPOSE

des

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

de

JEAN REGNIER

Docteur ès sciences naturelles

Préparateur de Microbiologie à la Faculté de Pharmacie

de PARIS.

-:-:-:-:-:-:-:-

TITRES ET FONCTIONS

Pharmacien (1918).

Docteur de l'Université (Pharmacie) (1922).

Licencié ès sciences (1919) :
- Certificat de Chimie générale
- Certificat de Chimie biologique
- Certificat de Botanique
- Certificat de Physiologie.

Docteur ès sciences naturelles (1925).

Reçu à l'examen d'aptitude aux fonctions d'Agrégé des Facultés de Pharmacie. (Section de Pharmacie galénique et des Sciences naturelles appliquées à la Pharmacie) 1926.

Lauréat de la Faculté de Pharmacie:
- Mentions Honorables (Concours de 2ème année 1913, et des Travaux pratiques de Parasitologie 1914)
- Médaille d'Argent (Concours des Travaux pratiques de Chimie 1914).
- Médaille d'Argent (Concours des Travaux pratiques de Micrographie 1914)
- Médaille d'Or (Concours de 3ème année 1914)

Lauréat des Hôpitaux de Paris:
- Médaille d'Argent (Concours de l'Internat, 3ème année 1920)

Lauréat de l'Académie de Médecine:
- Prix Argut (1923).

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris (1912)
Pharmacien Chef des Hôpitaux de Paris (1920)
Préparateur des Travaux pratiques de Microbiologie à la Faculté de Pharmacie de Paris (1919).

SERVICES DE GUERRE: du 8 Août 1914 au 7 Juillet 1917: Groupe de Brancardiers du 33ème Corps.- du 7 Juillet 1917 au 24 Janvier 1919: Laboratoire de Bactériologie de l'Ambulance automobile chirurgicale N° 1.-

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Avant d'aborder l'analyse des travaux que j'ai publiés et dont je donne plus loin la liste chronologique, je tiens à montrer rapidement les circonstances qui m'ont dirigé et les buts que je désire atteindre.

Elève de Monsieur le Doyen Radais et de Monsieur le Professeur Tiffeneau, j'ai orienté mes efforts d'une part vers les recherches bactériologiques, d'autre part vers les travaux pharmacologiques.

Après avoir commencé mes recherches dans un laboratoire d'Ambulance sur les microbes des plaies et en particulier des plaies gangréneuses, j'ai poursuivi ces essais au Laboratoire de Bactériologie des Travaux pratiques de la Faculté de Pharmacie où je fus nommé moniteur dès la fin des hostilités.

Un peu plus tard, au Laboratoire de Monsieur Tiffeneau, je fus dirigé vers l'étude des anesthésiques locaux. Après deux années consacrées à leur étude chimique, je me suis intéressé plus particulièrement à leur action physiologique. Pour guider le chimiste dans son travail de synthèse, pour mieux connaître les conditions d'une bonne anesthésie, je dus créer ou mettre au point des méthodes de mesure de la puissance anesthésique de ces corps. Ces méthodes ont été appliquées déjà à l'étude de plusieurs questions d'ordre pratique, notamment à l'étude de l'influence de la réaction des solutions sur leur pouvoir anesthésique.

Dans mes recherches plus récentes, utilisant en même temps les méthodes des deux disciplines qui me guident, j'ai abordé, avec la collaboration de mes élèves internes en pharmacie, l'étude des substances antiseptiques. Dans cette voie, comme je l'ai fait dans les précédentes, à côté de recherches théoriques je me suis proposé de poursuivre l'étude d'applications pratiques et notamment la mise au point de méthodes de mesure des pouvoirs antiseptiques.

J'ajoute enfin, que depuis plusieurs mois, j'effectue, sans avoir publié encore de résultats, des recherches sur la vitamine A et particulièrement son mode de titrage dans l'huile de foie de morue.

En dehors de ces travaux, réalisés en grande partie au laboratoire de mon hôpital, je dois citer encore les recherches poursuivies au Laboratoire de Physiologie de la Faculté

de Médecine.

Avec Monsieur Cardot nous avons étudié les chronaxies des fibres nerveuses motrices et sensitives et leur variation sous l'influence des anesthésiques. Avec Messieurs Cardot et Santenoise nous continuons l'étude du système nerveux et des glandes à sécrétion interne. Ces recherches nous permettent dès maintenant d'envisager sous un jour nouveau certains problèmes de pharmacologie et d'entrevoir des méthodes thérapeutiques nouvelles.

En dehors de mes travaux de laboratoire, j'ai consacré une notable partie de mon temps à mes études médicales bientôt terminées, et à des travaux de bibliographie et d'analyse destinés à divers journaux scientifiques.

BACTERIOLOGIE

I - ETUDE DES MICROBES DES PLAIES DE GUERRE. Sérothérapie antigangréneuse

Dans mes publications et dans ma thèse de Doctorat en pharmacie je présente les résultats des nombreuses analyses et recherches bactériologiques effectuées à l'Ambulance automobile chirurgicale N° 1, et les résultats obtenus, avec le Dr Mairesse, grâce à la sérothérapie préventive ou curative antigangréneuse, à une époque où l'efficacité de ces sérums était extrêmement discutée.

a)-Examen direct de la plaie dès l'entrée du blessé. Sérothérapie préventive.-

Dès l'arrivée du blessé à l'ambulance, avant l'opération chirurgicale, les plaies étaient soumises à un examen bactériologique rapide. Souvent, dès la 8ème heure après la blessure, nous décelions parmi les microbes moins dangereux l'apparition des bacilles anaorobies gangréneux. Nos résultats, bactériologiques et cytologiques, parvenaient donc au chirurgien en même temps que le blessé et le renseignaient sur l'état microbien de la plaie. Nous injections, dès ce moment, au blessé porteur de germes gangréneux des quantités variables des divers sérums. Puis nous suivions, après l'opération, l'évolution ultérieure de la blessure, complétant nos renseignements par des examens répétés et par des cultures, modifiant, quand il le fallait, notre traitement sérothérapique.

Un tel examen bactériologique de tous les blessés dès leur entrée à l'Ambulance n'a été pratiqué, à notre connaissance, que dans notre service. Des essais de sérothérapie préventive ont bien été faits par d'autres auteurs, mais tous ces essais ont été fondés sur le seul examen clinique du blessé. Leur méthode est donc sujette à plus d'erreurs que la nôtre, et en tous cas l'injection du sérum était faite avec plus de retard. Voici nos résultats: Du mois d'Avril au mois d'Octobre 1918 nous avons examiné

2224 blessés, porteurs de 2366 blessures. Sur ce nombre

613 nous sont apparues contaminées par des bacilles anaérobies. Les cultures ont toujours donné du B.perfringens. Dans les cas où apparaissaient des bacilles sporulés les cultures ont mis en évidence, seuls ou réunis : le B.sporogenes le Vibrion septique et le B.putrificus. On trouvera dans ma thèse la proportion des plaies contaminées, suivant les régions du corps, suivant la nature du projectile, et suivant les périodes de calme ou d'activité de la ligne de combat.

Sur les 2224 blessés examinés dès leur entrée et traités, s'il le fallait, par la sérothérapie préventive 72 ont eu des accidents gangréneux secondaires nécessitant une sérothérapie curative. Si nous rapprochons ces résultats de ceux qu'apportent les auteurs qui n'ont pas utilisé les sérums nous voyons que pour ceux-ci 10% des plaies donnent naissance à des gangrènes gazeuses, alors que pour nous cette proportion s'abaisse à 3%.

b)-Examens des plaies en traitement. Cultures microbiennes. Sérothérapie curative.-

Un grand nombre de plaies, particulièrement les plaies gangréneuses, ont été étudiées par examens et cultures répétées jusqu'à la phase terminale: mort ou guérison du blessé. On trouvera l'énumération des gangrènes gazeuses observées, avec l'indication des microbes aérobies et anaérobies isolés, l'évolution de ces gangrènes avec la transformation de la flore microbienne suivant l'âge de la plaie, les soins chirurgicaux, l'application de tel ou tel antiseptique, la nature et l'intensité de la sérothérapie. La plupart des résultats publiés par les autres auteurs sont ainsi confirmés. Cependant je ne puis m'associer à l'opinion soutenue par quelques bactériologistes, suivant laquelle seule l'association des cocci avec les microbes anaérobies crée la gangrène gazeuse. De nombreuses analyses ne m'ont en effet permis de déceler que le B. perfringens, sans autre microbe. De même je ne puis m'associer à la conception qui veut que les microbes anaérobies sporulés (Vibrion septique, B.sporogenes, B.putrificus) soient seuls les vrais responsables des phénomènes gangréneux. Le B.perfringens, que j'ai toujours trouvé dans les gangrènes, que j'ai trouvé souvent seul, me parait avoir une importance primordiale. Ce microbe est la cause de phénomènes gangréneux particuliers, souvent très précoces, très violents, s'opposant aux phénomènes gangréneux tardifs et lents, causés par les microbes anaérobies sporulés. Ce sont surtout ces gangrènes tardives qui ont été étudiées bactériologiquement dans les hôpitaux éloignés de la ligne de bataille.

Je montre enfin, en plein accord avec tous les bactériologistes, l'action très nuisible des cocci et particulièrement du Streptocoque sur l'évolution de la gangrène.

Dans nos essais de sérothérapie, nous avons employé quelquefois à très hautes doses, les sérums antiperfringens, antivibrion septique, antioedematiens de l'Institut Pasteur et aussi les sérums polyvalents allemands (prise de guerre). Nous apportons des cas fort nets de guérison inespérée, mais nous avons subi aussi des échecs indiscutables. Quoiqu'il en soit, alors que les statistiques, avec traitement chirurgical seul,

donnent un pourcentage de 39 morts sur 100 cas de gangrènes, notre pourcentage de morts, avec sérothérapie préventive et curative, s'abaisse à 25% et même à 16% à une période où le travail de l'ambulance s'effectuait dans un calme favorable.

Ma thèse contient en outre un certain nombre d'études de plaies du poumon. Ici l'évolution des microbes anaérobies se fait lentement et les symptômes morbides plus tardifs sont bien différents des symptômes constatés dans les gangrènes musculaires.

c)- Etude bactériologique de quelques microbes.-

J'ai mis en évidence dans les plaies un certain nombre de microbes peu connus. J'ai étudié longuement ces microbes, au retour de la guerre. Ont été ainsi isolés plusieurs microbes sporulés non décrits, voisins des B.mesentericus et B.mycoïdes.... Ces microbes présentent un véritable intérêt car leur aspect dans les plaies rappelle celui des microbes anaérobies, véritables agents de la gangrène. Notons que ces microbes aérobies sporulés n'apparaissent dans les plaies que dans la phase secondaire de l'évolution microbienne.

Le B.perfringens a enfin été étudié spécialement. Après avoir mis en évidence quelques-unes de ses variations biologiques et de ses variations morphologiques, j'ai montré qu'il offrait dans certaines circonstances une accoutumance relative à l'aérobiose. Malgré des essais répétés je n'ai pu obtenir la sporulation de ce bacille.

II - STERILISATION DES SONDES.

Ce travail effectué en 1919, au Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Necker, en collaboration avec le Professeur Legueu et le Docteur Verliac, n'a été publié qu'en 1927 après la création par l'industrie et la mise en service des appareils fonctionnant suivant les résultats de notre étude.

La stérilisation des sondes usagées a toujours posé, dans les grands services d'urologie, un important problème. Des centaines de sondes sont contaminées chaque jour, qu'il faut, sous peine d'encourir de lourdes charges budgétaires, rendre stériles et de nouveau utilisables. On sait, et c'est ce qui en rend la stérilisation difficile, que les sondes en gomme ou en huile oxydés (linoleum) sont particulièrement fragiles. Elles ne résistent pas à une ébullition prolongée et un grand nombre d'antiseptiques les altèrent rapidement. De nombreux auteurs se sont attaqués à ce problème. On avait cru tenir la solution en utilisant pour la désinfection les vapeurs de formol. Des accidents nombreux montrèrent que

cette stérilisation était inefficace. A notre tour, reprenant le problème à son origine, nous avons essayé de donner un procédé sûr et pratique.

Par une série d'expériences, nous avons montré les points suivants: Le formol commercial dilué à 1 % suffit à détruire, par un contact de 24 heures, tous les microbes des voies urinaires. Pourtant des sondes usagées, bien que brossées et lavées soigneusement, ne peuvent être stérilisées par un séjour de 48 heures dans une solution de formol à 5%.

Contrairement aux auteurs précédents, nous basant sur nos expériences, nous n'avons pas incriminé les spores microbiennes. Nous avons pensé que les fragments d'albumine (pus), dissimulés sous les craquelures et aspérités des sondes, suffisaient par leur coagulation au contact du formol à protéger un certain nombre de microbes contre l'action désinfectante. Pour détruire ces débris d'albumine, après plusieurs essais, nous avons employé avec succès la digestion pepsique en milieu chlorhydrique. Puis, utilisant les ferments protéolytiques des microbes eux-mêmes, nous avons fait précéder le bain formolé par un séjour prolongé des sondes à 37° dans une eau légèrement peptonée ou mieux dans de l'eau pure. Après cette digestion microbienne, les albumines disparaissent, un nettoyage parfait devient très facile, et la stérilisation par l'eau formolée devient tout à fait efficace. Les sondes ne sont pas altérées par ce procédé et leur emploi peut être pendant longtemps prolongé.

III - INTRODUCTION à l'ETUDE DES ANTISEPTIQUES. ETUDE NUMERIQUE DU CROIT d'UN BACILLE PYOCYANIQUE DANS UN MILIEU DE CULTURE LIQUIDE.

Les méthodes proposées pour mesurer l'action antiseptique d'une substance se bornent à rechercher les doses qui permettent aux milieux de culture de se maintenir stériles. Or nous savons que des doses, souvent très inférieures, modifient déjà, sans l'entraver, la poussée microbienne. Nous ne voyons donc, par les méthodes habituelles, que le terme final d'une action progressive. Pour définir les lois qui régissent l'antisepsie il sera par conséquent nécessaire d'étudier l'influence du désinfectant à des doses variables, depuis les doses très faibles à peine capables de gêner les microbes, jusqu'aux doses fortes qui les tuent rapidement. C'est ce but que je me suis proposé, avec la collaboration de mes internes en pharmacie, et particulièrement avec Mademoiselle Lambin.

Avant d'aborder cette étude, il faut connaître la poussée microbienne normale. Pour suivre la multiplication des microbes

nous avons utilisé deux méthodes. La première, modification de la technique de Neisser, nous donne le nombre de microbes qui se voient au microscope. La seconde, technique classique des plaques de gélose, nous donne le nombre de microbes capables de former des colonies.

Nous avons appliqué ces deux méthodes, isolément ou en même temps, à l'étude de la poussée du B. pyocyanique dans un bouillon de culture liquide. Voici les résultats déjà publiés, obtenus en utilisant la première technique:

Si on ensemence des nombres égaux de bactéries, provenant de la même souche, dans des quantités égales d'un milieu identique, et si on maintient les cultures à la même température, on assiste à des poussées microbiennes tout à fait comparables. On voit le nombre des microbes croître très rapidement puis plus lentement et enfin aboutir à un maximum qui se maintient pendant plusieurs jours avant de diminuer. Pour des ensemencements de dix millions de germes par centimètre cube le plateau est atteint vers la 30è heure avec un nombre de microbes voisin de trois milliards par centimètre cube.

Si nous examinons le rythme de la multiplication, en calculant la durée d'une bipartition (temps de génération), nous constatons que la multiplication se ralentit à mesure que l'expérience se poursuit. Les temps de génération les plus courts se trouvent au début de l'expérience, et ils croissent sans cesse jusqu'à devenir infinis au moment où le nombre des microbes ne croît plus. Ces résultats ne concordent pas en tous points avec ceux des auteurs précédents. Ceux-ci signalent, en effet, une première phase où la multiplication est d'abord lente puis accélérée (phase de latence), une deuxième phase où elle se maintient rapide et constante (phase de multiplication logarithmique), enfin une troisième phase de multiplication ralentie absolument semblable à celle que nous avons décrite.

Nous avons pensé qu'il fallait voir dans cette divergence l'influence du nombre des microbes ensemencés. Nous avons donc continué nos essais en ensemençant, de même que les auteurs étrangers, des nombres plus petits de microbes, et nous avons suivi la poussée à l'aide des deux méthodes citées plus haut. Sans préjuger des résultats d'expériences en cours nous pouvons dire dès maintenant que notre hypothèse semble fondée. La comparaison des résultats obtenus par l'une et par l'autre méthode donnera lieu, en outre, à d'intéressantes constatations.

nous avons [illegible] la [illegible] modification de la technique de laisser, nous donne le nombre de microbes qui se voient au microscope. La seconde, technique classique des plaques de gélose, nous donne le nombre de microbes capables de former des colonies.

Nous avons appliqué ces deux méthodes, isolément ou en même temps, à l'étude de la poussée du B. pyocyanique dans le bouillon de culture liquide. Voici les résultats déjà publiés obtenus en utilisant la première [illegible]:

Si on ensemence [illegible] gouttes de bactéries, provenant de la même souche, dans des quantités égales d'un milieu [illegible] que, et si on maintient ces cultures à la même température, mais à des [illegible] tout à fait comparables. On voit le nombre des bactéries croître très rapidement puis plus lentement [illegible] atteindre un maximum qui se maintient pendant plus [illegible] de diminuer. Pour des ensemencements de dix millions [illegible] par centimètre cube le plateau est atteint vers [illegible] avec un nombre de microbes voisin de trois milliards par centimètre cube.

Si nous [illegible] le rythme de la multiplication, en calculant la durée d'une génération (temps de génération), nous constatons que [illegible] se ralentit à mesure que l'expérience se poursuit [illegible] génération les plus courts se trouvent au [illegible] et ils croissent dans cette [illegible] moment où le nombre des microbes [illegible] concordant pas en tous point [illegible]. Ceux-ci signalent, en effet, [illegible] multiplication est d'abord [illegible] (latence) une deuxième phase où elle se maintient constante (phase de multiplication logarithmique), enfin une troisième phase de multiplication ralentie [illegible] celle que nous avons décrite.

Nous [illegible] voir dans cette divergence l'influence du nombre de microbes ensemencés. Nous avons continué [illegible] ensemencement, de même que les auteurs étrangers, [illegible] plus petits de microbes, et nous avons suivi la [illegible] des deux méthodes citées plus haut. Sans préjuger des résultats d'expériences en cours nous pouvons dire dès maintenant que notre hypothèse semble fondée. La comparaison des résultats obtenus par l'une et par l'autre méthode donne [illegible], entre autres, d'intéressantes constatations.

PHYSIOLOGIE et PHARMACOLOGIE

I - ETUDE DES ANESTHESIQUES LOCAUX.-

Mes recherches dans cette voie ont été précédées par un travail chimique effectué au laboratoire de Monsieur le Professeur Tiffeneau. Ce travail concernait les homologues d'un nouvel anesthésique local non benzoylé du type:

$$\left(C^6H^5 - \underset{CH^2}{\overset{R}{C}} - OH \right)^2 NH$$

Il est resté inédit en raison des difficultés rencontrées dans la préparation des homologues supérieurs. J'ai pu cependant préparer, outre le dérivé méthylé, le dérivé éthylé. Depuis je me suis intéressé plus particulièrement à l'étude physiologique des anesthésiques locaux.

a) - Méthodes de mesure des pouvoirs anesthésiques.-

Pour arriver à la synthèse de corps vraiment capables de remplacer la cocaïne, le chimiste doit être guidé par l'étude physiologique des corps qu'il prépare. Les essais physiologiques seront encore nécessaires pour obtenir une bonne application clinique des substances étudiées (stérilisation et conservation des solutions, influence sur leur activité des conditions physiques ou chimiques, influence de corps adjuvants comme l'Adrénaline ou les sels de potasse...etc).

Il faut donc créer des méthodes de mesure de la puissance anesthésique.

Les anesthésiques locaux agissent différemment selon l'endroit du corps où ils sont appliqués. Tel anesthésique très puissant s'il est introduit par injection dans les tissus, manifeste un pouvoir analgésique bien plus faible quand il est appliqué sur les muqueuses ou sur la cornée. D'autres corps présentent les propriétés inverses. Il faudra donc pour étudier un corps nouveau établir sa force anesthésique d'une part sur les troncs nerveux, d'autre part sur les terminaisons nerveuses.

Des essais nombreux ont été faits dans ce sens par des auteurs presque tous étrangers. J'ai cru pourtant devoir présenter des méthodes nouvelles. Elles reposent sur une technique rigoureuse, utilisent pour la mesure de l'excitabilité nerveuse des procédés nouveaux et ainsi apportent des résultats précis. La valeur de ces méthodes a été vérifiée par des expériences multiples.

Après avoir essayé, sans obtenir de résultats satisfaisants

[illegible] LOCAUX.

[illegible]
travail [illegible]
Professeur [illegible]
d'un nouv[illegible]

I

dans [illegible]
dent [illegible]
[illegible]

[illegible]

rompu [illegible]
physiolog[illegible]
seront [illegible]
[illegible]

[illegible]

droit au [illegible]
puissance [illegible]
[illegible]
tronc [illegible]

[illegible]
mutation [illegible]
tor [illegible]
rigoureux [illegible]
des [illegible]
la [illegible]
multi[illegible]

de mesurer les anesthésies produites sur la pointe de la langue, j'ai mis au point un procédé de mesure des anesthésies produites sur la cornée. Ce procédé est basé sur le déclanchement du réflexe oculopalpébral par excitations rythmées au moyen d'un crin fin. Il m'a permis de suivre l'évolution entière de l'expérience anesthésique. Il traduit par des chiffres et par des courbes non seulement la durée de l'analgésie mais encore son intensité. Des comparaisons faites à intervalles rapprochés avec des solutions de titre connu de chlorhydrate de cocaïne permettent d'estimer la valeur d'un produit par rapport à celle du chlorhydrate de cocaïne choisi comme type. Les essais de contrôle montrent une limite d'erreur inférieure à 20%, ce qui est acceptable pour une méthode physiologique.

Plus tard, en collaboration avec H.Cardot, j'ai abordé l'étude de l'action anesthésique sur les troncs nerveux. Les notions et techniques indiquées par L. Lapicque ont apporté une définition parfaite de l'excitabilité du nerf, avec un procédé rigoureux de sa mesure. Nous avons étudié, grâce à ce procédé, l'influence de l'anesthésique d'abord sur le nerf moteur, puis sur le nerf sensitif. Cette influence, pour l'un et pour l'autre appareil est marquée, ce qu'avaient déjà vu Lapicque et ses élèves, par des variations en sens inverse des deux paramètres de l'excitabilité: rhéobase et chronaxie. Nous avons essayé de transformer ces données qualitatives en méthodes pratiques pouvant servir à l'estimation des forces anesthésiques.

Nous avons utilisé pour l'étude de la conductibilité motrice les fibres motrices du sciatique de Rana esculenta en prenant comme test le mouvement du muscle gastrocnémien. Pour l'étude de la conductibilité sensitive nous avons agi sur les fibres sensitives du sciatique avec comme test les mouvements des doigts de la patte opposée. Nous nous sommes attachés à suivre la variation de la chronaxie. Cette variation est en effet bien plus régulière que celle de la rhéobase, et bien plus régulière encore que les variations du temps nécessaire pour atteindre l'inexcitabilité, temps généralement choisi comme test par les auteurs cités plus haut. Après avoir constaté que la chronaxie sous l'influence anesthésique s'abaissait jusqu'à un minimum, variable selon les doses, et remontait ensuite, nous avons déterminé la loi de variation de cette baisse minimum en fonction de la teneur des solutions en chlorhydrate de cocaïne. Cette loi s'exprime, aussi bien pour les nerfs sensitifs que pour les nerfs moteurs, par une courbe régulière tendant en s'élevant à devenir, pour les doses élevées, parallèle à l'axe des abscisses. Un fait fondamental sépare pourtant, de ce point de vue, les deux sortes de nerfs: les variations égales de chronaxie sont obtenues sur le nerf sensitif par des doses sensiblement dix fois plus faibles que sur le nerf moteur.

Pour connaître la force anesthésique d'un produit, il ne s'agit donc plus que de trouver les doses qui provoquent une baisse de chronaxie figurant sur la partie favorable de notre courbe. Par un calcul très simple on en déduit la valeur anesthésique du produit par rapport à celle du chlorhydrate de cocaïne.

Des expériences de contrôle ont été faites pour estimer l'exactitude de nos méthodes. Celle proposée pour l'étude de la conductibilité motrice nous a donné une limite d'erreur voisine de 35%. L'erreur devient nettement plus petite si on a soin de faire de nombreuses expériences et d'en prendre les moyennes. L'autre méthode qui s'adresse à la conductibilité sensitive, donne une limite d'erreur inférieure à 20%.

Ayant en mains ces trois méthodes d'essais, s'adressant à tous les appareils nerveux susceptibles d'être atteints dans la pratique, j'ai abordé l'étude d'un certain nombre d'anesthésiques locaux de synthèse, anciens et nouveaux, et j'ai recherché certaines des conditions nécessaires pour obtenir avec un anesthésique donné (chlorhydrate de cocaïne) le maximum d'anesthésie.

b) - <u>Etude des anesthésiques locaux de synthèse</u>.

1°- <u>Série de la benzhydrylamine</u>- Guidés par leurs travaux antérieurs Messieurs Fourneau et Tiffeneau entreprirent, avec leurs élèves, dès 1919, la préparation de corps anesthésiques ne possédant plus le radical benzoyl. Après de nombreux essais, tels que celui rapporté plus haut où je me suis heurté à de trop grandes difficultés chimiques, ces auteurs envisagèrent la préparation d'amines simples contenant un nombre élevé d'atomes de carbone. Leur choix se porta sur les benzhydrylamines substituées et spécialement sur les alcoxy-benzhydrylamines, faciles à préparer.

Ces corps sont construits selon les figures schématiques suivantes:

$$RO - C^6H^4 - \underset{NH^2}{CH} - C^6H^5$$

$$\left.\begin{matrix} R'O \\ RO \end{matrix}\right\rangle C^6H^3 - \underset{NH^2}{CH} - C^6H^5$$

$$RO \ C^6H^4 - \underset{NH^2}{CH} - C^6H^4 - OR'.$$

Ils furent essayés d'abord sur la cornée puis sur le nerf moteur. On étudia en outre le pouvoir irritant et le pouvoir toxique. Les résultats figurent dans les thèses de Doctorat en

pharmacie de P. Sallé et G.Valette et les notes de C.Torres. Ils ont été présentés au Congrès de Physiologie de Stockholm en 1926 par Messieurs Fourneau et Tiffeneau.

J'ai effectué depuis, avec G.Valette, d'autres essais, étudiant notamment le pouvoir anesthésique sur le nerf sensitif, mesurant le pH des solutions et leur tension superficielle. Ces résultats d'ensemble seront publiés incessamment. D'autres travaux les compléteront. Voici les conclusions que l'on peut porter actuellement sur cette question:

Pouvoir anesthésique: Le chlorhydrate de benzhydrylamine est doué de propriétés anesthésiques locales. Les chlorhydrates de benzhydrylamines alcoxylées sont doués de propriétés anesthésiques locales nettement plus marquées.

Si nous comparons, par les trois méthodes, l'influence de la position du groupe substituant dans les dérivés monoalcoxylés, nous voyons que le dérivé le plus favorable est, pour la cornée, le dérivé méta, alors que pour les nerfs, sensitifs et moteurs, c'est le dérivé ortho. Pour les dérivés monoalcoxylés le pouvoir anesthésique croît régulièrement avec le poids moléculaire de R. Cet accroissement est très rapide pour l'anesthésie de la cornée, il atteint pour le corps métabutyloxybenzhydrylamine une force 17 fois plus grande que celle du chlorhydrate de cocaïne. Le pouvoir anesthésique sur le nerf moteur croît moins vite; le corps cité plus haut est, sur cet appareil nerveux, 8 fois plus actif que le chlorhydrate de cocaïne. Le pouvoir anesthésique sur le nerf sensitif croît encore plus lentement puisque le même corps est seulement 1.7 fois plus actif.

Les dérivés ramifiés présentent dans les trois cas des forces nettement inférieures à celles des corps normaux.

Les doubles substitutions, non favorables quand elles sont faites dans le même noyau, deviennent avantageuses, tout au moins pour les premiers termes, quand elles portent sur des noyaux différents. Il n'est pas avantageux de remplacer dans les groupements substituants les alcools gras par les alcools aromatiques.

Pouvoirs irritants et toxiques: Toutes les benzhydrylamines étudiées possèdent des propriétés plus ou moins irritantes. Leur toxicité reste assez stable, elle est de 2 à 4 fois plus grande que celle du chlorhydrate de cocaïne.

Relations entre le pouvoir anesthésique et les propriétés physiques.

Il ne semble pas exister de rapport direct entre le pouvoir anesthésique des sels de benzhydrylamine et leur solubilité dans l'eau.

pharmaciens [illegible] et les mises de C. Torres.
Ils ont été présentés au Congrès de Physiologie de Stockholm 1926 par [illegible] et [illegible].

[illegible] avec Caletto, d'autres essais, étudient notamment le pouvoir anesthésique sur le nerf sensitif, mesurent le pH des solutions et leur tension superficielle. Les résultats d'ensemble seront publiés incessamment. D'autres travaux les complètent. Voici les conclusions que l'on peut porter actuellement sur cette question.

Pouvoir anesthésique. [illegible] chlorhydrate de benzhydrylamine est doué de propriétés anesthésiques locales. Les chlorhydrates de benzhydrylamines alcoxylées sont doués de propriétés anesthésiques locales nettement [illegible] marquées.

Si nous comparons [illegible] les trois méthodes, l'influence de la position du groupe [illegible] dans les dérivés monoalcoxylés, nous voyons que [illegible] la plus favorable est, pour la cornée, le dérivé [illegible]; c'est le dérivé ortho [illegible] les dérivés monoalcoxylés le pouvoir anesthésique croît [illegible] avec le poids moléculaire de[illegible]. Cet accroissement est très rapide pour l'anesthésie de la cornée; il atteint pour le [illegible] butyloxybenzhydrylamine une force 17 fois plus grande que celle du chlorhydrate de cocaïne. Le pouvoir anesthésique [illegible] moteur croît moins vite; le corps cité plus haut est, sur cet appareil nerveux, 8 fois plus actif que le chlorhydrate de cocaïne. Le pouvoir anesthésique sur le nerf sensitif croît [illegible] plus lentement puisque le même corps est seulement [illegible] actif.

Les dérivés [illegible] présentent dans les trois cas des forces nettement [illegible] des corps normaux.

Les doubles [illegible] non favorables quand elles sont faites dans le même noyau, deviennent avantageuses, tout au moins pour les [illegible] termes, quand elles portent sur des noyaux différents. Il n'est pas avantageux de remplacer dans les groupements substitués les alcools gras par les alcools aromatiques.

Pouvoirs irritants et toxiques: Toutes les benzhydrylamines étudiées possèdent des propriétés plus ou moins irritantes. Leur toxicité reste assez stable, elle est de 2 à 4 fois plus grande que celle du chlorhydrate de cocaïne.

Relations entre le pouvoir anesthésique et les propriétés physiques.

Il ne semble pas exister de rapport direct entre le pouvoir anesthési[illegible]

Les benzhydrylamines sont des bases fortes dont les sels sont assez peu dissociés dans l'eau. Leur pH est compris entre 5,4 et 6,6. Il ne paraît pas exister de relations constantes entre le pouvoir anesthésique et les pH des solutions aqueuses. Dans certaines séries cependant les pH augmentent, légèrement, en même temps que les pouvoirs anesthésiques. Si on compare dans une série donnée, les pouvoirs anesthésiques aux tensions superficielles, on constate un parallélisme net entre la diminution de la tension superficielle et l'augmentation du pouvoir anesthésique.

Il nous manque encore des renseignements importants tels que les rapports de solubilité des sels et des bases dans l'eau et les huiles. Nous nous proposons donc de compléter notre travail.

Quoi qu'il en soit, il est intéressant de remarquer le fait suivant:

Le chimiste, dans les modifications qu'il peut faire subir à la structure d'une substance telle que la benzhydrylamine, n'est pas capable de prévoir les conséquences physiologiques qu'apporteront la plupart des modifications chimiques effectuées par lui. Seuls les essais qui ne transforment pas la configuration générale du corps, comme l'accroissement du nombre des atomes de carbone du groupement substituant, lui permettent dans certaines conditions, d'apporter à coup sûr une amélioration dans les propriétés physiologiques. Il est curieux de constater que des propriétés physiques, comme la concentration des ions H et la tension superficielle, suivent fidèlement, et seulement pour ces dernières réactions, les variations du pouvoir anesthésique. Peut-être n'y a-t-il là que des phénomènes concomitants ? Peut-être y a-t-il cependant relation de cause à effet ? Dans ce dernier cas, il serait naturel de penser que les modifications du pH ou de la tension superficielle, incapables de créer la propriété anesthésique, permettraient, par fixation plus parfaite sur la cellule, une meilleure utilisation de cette propriété, dont jusqu'à présent nous ne connaissons pas l'origine. Remarquons que les expériences dont nous allons parler plus loin, pourraient donner une idée du rôle possible de la concentration des ions H, mais qu'elles sont en revanche peu encourageantes en ce qui concerne le rôle que pourrait jouer la tension superficielle. De toutes façons, même si l'influence de ces facteurs physiques existe, elle ne paraît pas jouer un rôle considérable.

2° - Anesthésiques locaux divers.- J'ai appliqué les trois méthodes décrites plus haut à l'étude d'anesthésiques anciens et nouveaux. Les expériences figureront dans ma thèse de Doctorat en médecine, ainsi que les résultats trouvés par les auteurs étrangers.

Je donne ici simplement la valeur anesthésique moyenne, sur chacun des trois appareils nerveux, des principaux corps étudiés. La valeur anesthésique du chlorhydrate de cocaïne est toujours prise comme unité.

	Cornée	Nerf moteur	Nerf sensitif
Chlorhydrate de cocaïne	1	1	1
Chlorhydrate de psicaïne	1	20	2,5
Formiate de psicaïne	1	20	2,5
Novocaïne	0,07	5	0,75
Butelline(Butyne)	3,2	4,7	1,4
Tutocaïne	0,59	1,2	1
Stovaïne (1/100)	0,10	3	1
Stovaïne droite	0,13	4,5	1,6
Stovaïne gauche	<0,10	3	0,4
Amino-stovaïne	0,33	4,8	2,5

D'un examen rapide de ces chiffres, on peut conclure que chaque anesthésique a une façon particulière d'agir vis à vis des éléments nerveux considérés.

Les auteurs étrangers distinguent parmi les anesthésiques locaux deux catégories, les uns anesthésiques de surface, les autres de conduction. Cette distinction n'est donc pas encore suffisante puisque l'activité est différente suivant la qualité, motrice ou sensitive, du conducteur nerveux envisagé. Cette différence d'action des anesthésiques, suivant la qualité du nerf, est un fait intéressant au point de vue physiologique.

c) - Influence de la concentration des ions H sur l'anesthésie de la cornée.

Cette étude a été exposée dans ma thèse de Doctorat ès Sciences.

Observant l'action anesthésique produite sur la cornée du lapin par différents anesthésiques locaux, j'ai été frappé du fait que cette action était modifiée fortement par la réaction de la solution. J'ai donc examiné cette question en utilisant la méthode de mesure des anesthésies mise au point sur la cornée et en exprimant le degré d'acidité ou d'alcalinité des solutions de chlorhydrate de cocaïne par leurs pH.

Je fis les constatations suivantes: Le pouvoir anesthésique d'une solution de chlorhydrate de cocaïne est de plus en plus augmenté par des additions successives d'alcali. Très peu marquée pour les solutions acides, cette augmentation est surtout sensible à partir du point neutre. Au pH 8,4, à partir duquel toute addition de soude détermine instantanément une précipitation, le pouvoir anesthésique est multiplié par 7,8.

[illegible]
sur chaque [illegible], des principaux [illegible]
étudiés. [illegible] chlorhydrate de cocaïne
est [illegible]

Chlorhydrate de [illegible]	1
Chlorhydrate de [illegible]	[illegible]
Formiate de [illegible]	[illegible]
Novocaïne	[illegible]
Butell[illegible]	[illegible]
Tutocaïne	[illegible]
Stovaïne	[illegible]
Stovaïne [illegible]	[illegible]
Stovaïne [illegible]	[illegible]
Amino-stovaïne	[illegible]

[illegible]
que chaque [illegible]
à vis [illegible]

[illegible]
locaux [illegible]
autres [illegible]
suffisants [illegible]
té, montr[illegible]
Cette [illegible]
du [illegible]

a) - Influence de [illegible] sur [illegible]
la cornée.

Cett[illegible]
Science.

Observ[illegible]
du lapin par [illegible]
du fait que [illegible]
tion de la [illegible]
lisant la méthode [illegible]
la cornée [illegible]
de solutions [illegible] par leurs pH.

J. [illegible] : Le pouvoir anesthé-
sique [illegible] de cocaïne est de plus
en plus [illegible]
peu marqué pour [illegible], cette augmentation [illegible]
surtout [illegible]. Au pH 8,4, [illegible]
[illegible] tout [illegible]

De plus, la marche même de l'anesthésie subit des variations. L'alcalinité rend l'anesthésie non seulement plus profonde mais plus précoce et plus longue. En revanche, l'acidité non seulement diminue relativement le pouvoir anesthésique, mais est très souvent la cause d'échecs dans les essais d'anesthésie: l'anesthésique ne prend pas. Cette dernière constatation a une certaine valeur pratique, car les solutions anesthésiques peuvent s'acidifier soit par la stérilisation à température trop élevée, soit par simple vieillissement. Il semble donc naturel de rapprocher les faits examinés des échecs quelquefois observés en clinique par l'usage de certaines solutions.

Les auteurs allemands, sans étudier plus avant le phénomène, avaient déjà constaté l'augmentation du pouvoir anesthésique par alcalinisation. Un de ces auteurs, O.Gros, avait expliqué ce fait par l'hypothèse que la base cocaïne est plus active que son chlorhydrate. J'ai examiné cette hypothèse. Après avoir démontré que les solutions de cocaïne base s'altèrent rapidement, je montrais que ces solutions très récentes sont sensiblement quatre fois plus actives que le chlorhydrate. En tenant compte de cette plus-value anesthésique, connaissant d'après la quantité de soude ajoutée la quantité de base libérée, il me devenait possible de calculer l'augmentation du pouvoir anesthésique à tel ou tel pH. Je me rendis compte ainsi que l'hypothèse de O.Gros était absolument incapable d'expliquer les belles augmentations de pouvoir anesthésique constatées par l'expérience. Ce résultat était du reste à prévoir, car la quantité de base cocaïne, mise en liberté, était évidemment très faible.

Une autre théorie méritait aussi d'être envisagée. Pour celle-ci, soutenue particulièrement par Traube, le facteur déterminant des phénomènes d'absorption cellulaire n'est plus la solubilité dans les graisses et les lipoïdes, mais la tension superficielle que présente la solution offerte à la cellule. L'abaissement de la tension superficielle facilite la pénétration dans la cellule. Or dans le phénomène que nous étudions, il se produit précisément, par l'alcalinisation, comme nous l'avons vérifié, un abaissement de tension superficielle. Traube admit donc que l'augmentation du pouvoir anesthésique était due à la variation de la tension superficielle. Mais alors si cette hypothèse était exacte, il devait être possible d'augmenter le pouvoir anesthésique d'une solution uniquement en abaissant sa tension superficielle. Je préparais donc avec R.David des solutions de chlorhydrate de cocaïne, à pH constant plus petit que 7, et à tensions superficielles artificiellement diminuées. Je trouvais que ces solutions n'étaient pas sensiblement plus anesthésiques que les solutions ordinaires. L'hypothèse de Traube ne se vérifiait donc pas.

Un dernier fait allait montrer encore mieux l'impuissance des deux hypothèses envisagées à expliquer le phénomène. Par addition d'alcali à une solution de base cocaïne fraiche il ne se produisait aucune mise en liberté de corps plus anesthésique, aucune diminution de tension superficielle et pourtant le pouvoir anesthésique augmentait, et ceci d'autant plus que la solution avait reçu plus d'alcali.

Cette fois le phénomène apparaissait dans sa pureté, débarrassé des phénomènes annexes qu'avaient envisagé uniquement les auteurs étrangers.

Donc, et à moins d'admettre qu'il se produit dans la solution une modification physique ou chimique dont nous ne trouvons pas trace, ce qui est peu probable, il nous faut admettre que l'alcali augmente le pouvoir anesthésique non pas par une action sur la solution, mais par une action directe sur la cellule réceptrice. Qu'il se fasse une sorte de mordançage permettant aux substances cellulaires de mieux fixer l'anesthésique, qu'il y ait du fait de l'alcali des phénomènes favorisant la perméabilité ionique, qu'il y ait tout simplement dissolution d'une substance protectrice des cellules, de toutes façons pour expliquer le phénomène étudié, nous devons envisager l'action de l'alcali sur la cellule.

d) - Destruction par la chaleur et le vieillissement de la base cocaïne et de son chlorhydrate.-

La stérilisation et la conservation des solutions de chlorhydrate de cocaïne ont posé, depuis l'utilisation clinique de cet anesthésique, un important problème. J'ai été amené, par mes recherches précédentes, à aborder cette question en étudiant la conservation de solutions aqueuses de base cocaïne.

On sait depuis longtemps que l'eau bouillante détruit très vite la base cocaïne. On sait moins que ce corps, en solution aqueuse s'hydrolyse assez rapidement même à la température ordinaire. C'est ce que j'ai montré. J'ai suivi cette décomposition, complète en quelques jours, par la baisse du pH, la hausse de la tension superficielle, la perte progressive du pouvoir de précipiter la liqueur iodo-iodurée, et la perte du pouvoir anesthésique. Cette destruction est produite par hydrolyse de la base qui se dédouble peu à peu en donnant de l'alcool méthylique et de la benzoylecgonine. Ces deux produits ont été isolés et caractérisés. De plus j'ai préparé une certaine quantité de benzoylecgonine, et j'ai étudié ce corps et ses solutions des différentes façons indiquées plus haut. J'ai en outre examiné son pouvoir rotatoire. Les résultats coïncident parfaitement avec les résultats trouvés sur une solution de base cocaïne vieillie de quatre jours. Nous pouvons donc bien

conclure qu'une solution aqueuse de cocaïne libre s'altère rapidement à la température ordinaire. Il en résulte que les chiffres donnés par les auteurs pour caractériser la solubilité de la cocaïne dans l'eau sont dépourvus de valeur, car les produits de dédoublement sont beaucoup plus solubles dans l'eau que la cocaïne elle-même.

J'ai pensé que ces phénomènes d'hydrolyse de la base, à chaud ou à froid, pouvaient jouer un rôle dans la stérilisation et dans la conservation des solutions de chlorhydrate de cocaïne. J'avais montré, en effet, que les solutions fraiches et faites à froid de ce sel étaient acides (pH 4,8), j'avais vu que des solutions d'ampoules commerciales présentaient une réaction encore plus acide (pH 2,8 - 3,0). D'autre part A.Liot et L.Roy avaient montré que le chauffage des solutions augmentait rapidement l'acidification. Ce dernier auteur avait même mis en évidence l'acide chlorhydrique libre. Il était donc naturel de penser que la base cocaïne parallèlement libérée devait subir la destruction que nous avions étudiée. De ce fait, par des processus consécutifs de dissociation puis d'hydrolyse devait se produire, rapidement à chaud, lentement à froid, la destruction progressive du chlorhydrate de cocaïne, réaction tendant peut-être à créer un état d'équilibre.

Pour vérifier cette hypothèse, j'ai institué avec A.Liot, toute une série d'expériences. Commencées depuis plus de deux ans ces recherches se poursuivent. Elles portent sur des solutions de chlorhydrate de cocaïne stérilisées à diverses températures, ou non stérilisées et conservées dans ce cas à la glacière. Nous avons examiné l'état de ces solutions, à différentes époques, en mesurant leur pouvoir anesthésique, leur pH, leur tension superficielle, et leur déviation polarimétrique. Sous l'influence de la chaleur ou du simple vieillissement nous voyons nettement baisser les deux premiers tests, les deux autres se maintiennent sensiblement à la même valeur, ainsi que l'avaient déjà vu les auteurs qui nous ont précédé (1). Nous pouvons donc conclure dès maintenant que non seulement les hautes températures détruisent une partie du chlorhydrate de cocaïne, mais que le vieillissement seul peut être responsable d'une destruction partielle de l'anesthésique. Rappelons que ces solutions vieillies, déjà diminuées de force anesthésique, présentent un pH nettement acide et que de ce fait l'action sur la cellule est rendue plus aléatoire. En effet, dans nos essais, nous voyons croître le nombre des échecs dans les expériences d'anesthésie au fur et à mesure que le vieillissement se poursuit.

(1) Cette constatation s'explique facilement, dans notre hypothèse, par le fait que la benzoyleogonine formée a une tension superficielle égale à celle du chlorhydrate de cocaïne et que pour ces deux corps le pouvoir rotatoire est assez voisin.

Nous continuons nos expériences, pour nous rendre compte si les réactions examinées plus haut tendent vers un état d'équilibre.

J'ai complété ces essais par l'étude de solutions de chlorhydrate de cocaïne, alcalines ou acides, "tamponnées". Ces essais ne m'ont pas donné de bons résultats.

II - CHRONAXIE DES FIBRES MOTRICES ET SENSITIVES DU SCIATIQUE DE LA GRENOUILLE VALEURS MOYENNES et VARIATIONS

Au cours de nos essais pharmacologiques, avec H.Cardot, nous avons eu l'occasion de déterminer, sur un grand nombre de grenouilles vertes (Rana esculenta), la chronaxie des fibres motrices et sensitives du sciatique en son état normal. Nos expériences se sont échelonnées sur près de trois années. Il ne nous a donc pas été possible d'opérer toujours à la même température ni d'utiliser des grenouilles de poids comparables. Nos grenouilles provenaient de différents lots, recueillies à diverses époques de l'année. Ces conditions nous ont permis de faire quelques remarques sur l'influence de la température extérieure et du poids de l'animal sur la valeur des chronaxies. Nous pouvons faire les conclusions suivantes:

a) - la chronaxie des fibres sensitives, ainsi que celle des fibres motrices, diminue au fur et à mesure que la température s'élève.

b) - la chronaxie des fibres sensitives, ainsi que celle des fibres motrices, s'élève avec le poids des grenouilles mises en expérience, c'est-à-dire sensiblement avec leur âge. âge.

c) - la chronaxie des fibres sensitives présente de plus amples variations que la chronaxie motrice. Pour les grenouilles de taille petite la première est légèrement inférieure à la seconde. Pour les grenouilles plus grosses les deux valeurs tendent à se rapprocher, de sorte que l'on arrive à l'isochronisme pour les animaux de poids supérieur à 20 grammes. Nous pourrions donc ainsi concevoir comme possible chez le jeune un hétérochronisme qui serait peut-être en rapport avec une précision moindre des mouvements réflexes. Ajoutons que les mesures que nous avons faites ne nous ont permis de déceler aucune influence relative au sexe. Nous n'avons pas davantage observé de variations systématiques des chronaxies au moment de la période du frai.

III - SUR LES VARIATIONS DE L'EXCITABILITE CORTICALE, EN RAPPORT AVEC L'EXCITABILITE PNEUMOGASTRIQUE, L'APPAREIL THYROIDIEN ET L'ACTIVITE MUSCULAIRE.

Les travaux, présentés ici, ont été faits en collaboration avec H.Cardot, D.Santenoise et P.Varé. Ils se rapportent à l'étude systématique que nous avons entreprise des relations existant entre le système nerveux et les glandes endocrines. Nous avons appliqué à cette étude les méthodes de mesure de l'excitabilité nerveuse, qui nous ont servi déjà pour l'étude des anesthésiques locaux.

Dans cette première série d'expériences, nous avons étudié la variation de la chronaxie du gyrus sigmoïde chez le chien trépané, en agissant d'une part sur les pneumogastriques et l'appareil thyroïdien d'autre part sur l'appareil musculaire. Les mouvements d'extension de la patte antérieure avaient été choisis comme tests. Voici nos résultats:

1) - La chronaxie corticale présente d'un animal à l'autre des variations très grandes (de 0,1 à 1,5 millième de seconde).

Chez un même individu elle est susceptible de varier très notablement à la suite de différentes interventions expérimentales.

2) - Une liaison étroite s'indique entre l'excitabilité corticale et l'excitabilité des centres pneumogastriques, d'après les faits suivants:

a) Chez les divers individus, la valeur de la chronaxie du gyrus sigmoïde est en rapport étroit avec l'excitabilité des centres pneumogastriques. Les chiens très vagotoniques, caractérisés par un rythme cardiaque lent, une arythmie cardiaque respiratoire marquée et un réflexe oculo-cardiaque très positif, ont de petites chronaxies corticales. Au contraire, ceux qui sont hypovagotoniques (absence de réflexe oculo-cardiaque, ont de fortes chronaxies.

b) des substances capables de modifier l'excitabilité pneumogastrique quand elles sont injectées dans les veines, déterminent une modification correspondante de l'excitabilité corticale: élévation de la chronaxie par l'atropine, diminution par l'ésérine.

3) - La section des deux nerfs pneumogastriques au niveau du trou déchiré postérieur, au-dessus du ganglion plexiforme, entraine une élévation de la chronaxie du gyrus.

La section basse des deux pneumogastriques est au contraire sans influence sur la chronaxie.

La section totale des nerfs émanés des pneumogastriques et fournissant des filets nerveux à l'appareil thyroïdien agit comme la section haute des pneumogastriques et provoque une augmentation notable de la chronaxie corticale.

Au contraire l'excitation périphérique des filets thyroïdiens sectionnés provoque une très forte mais passagère diminution de la chronaxie.

Ainsi l'appareil thyroïdien parait se présenter comme un chainon intermédiaire dans la relation indiquée entre l'excitabilité corticale et l'excitabilité pneumogastrique.

4) - Un autre facteur, en rapport avec l'activité musculaire, peut aussi indépendamment du mécanisme précédent, intervenir pour faire varier la chronaxie corticale.

Lorsqu'on refroidit l'animal et qu'on provoque ainsi le frisson, on observe pour une longue période un abaissement de la chronaxie corticale, et ceci, que les appareils pneumogastriques et thyroïdien soient ou non intacts. Des contractions tétaniques provoquées dans le train postérieur par excitation des sciatiques, exercent le même effet que le frisson.

5) - Nos recherches mettent donc en lumière d'une façon précise deux facteurs importants et indépendants pouvant servir pour modifier l'excitabilité corticale.

Ces deux facteurs apparaissent bien lorsqu'on analyse avec soin le mécanisme d'action de l'ésérine.

a) A la dose de $0^{mgr}05$ par kilogramme, le salicylate d'ésérine par voie intraveineuse détermine chez l'animal dont les pneumogastriques et l'innervation thyroïdienne sont intacts, une forte diminution de la chronaxie du gyrus.

b) A la même dose sur l'animal ayant subi une double vagotomie haute ou une section totale des filets thyroïdiens, on n'observe aucune variation de chronaxie.

c) Une dose trois fois plus forte diminue la chronaxie du gyrus même après double vagotomie haute ou section totale des filets thyroïdiens. Mais cette dose forte détermine toujours chez l'animal de fortes trémulations musculaires.

Il nous apparait donc que, par l'administration de doses croissantes d'ésérine, on peut successivement mettre en jeu les deux facteurs mentionnés: facteur pneumogastrique et



thyroïdien avec les doses faibles, facteur musculaire avec les doses fortes.

De tous ces faits nous pouvons donc conclure que la chronaxie du gyrus sigmoïde chez le chien présente de très amples variations, en rapport, d'une part avec les pneumogastriques et l'appareil thyroïdien, et d'autre part avec l'appareil musculaire.



LISTE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1918.

1 - Contribution à l'étude de la sérothérapie gangréneuse des plaies de guerre. (avec J.Maireeee.Presee Médicale N° 50, Septembre 1918).

2 - La gangrène gazeuse.(avec J.Mairesse. J.Pharm. et Chimie. t.18,pp.294 & 334 1918).

1922.

3 - De l'évolution microbienne dane lee premièree heuree de la plaie de guerre. (Thèee Doct.Parmacie. Jouve édit. Parie 1922).

1923.

4 - Mesure de l'anesthésie produite sur lee terminaieons nerveuses de la cornée par lee aneethéeiquee locaux. Comparaieon dee pouvoire anesthéeiques de la Cocaïne, de la Novocaïne et de la Stovaïne. (C.R. Ac. des Sciences. t. 177, p. 558, 1923).

5 - Eeeaie de mesure de l'anesthésie produite sur les terminaieons nerveuees (cornée, muqueuee linguale) par lee aneethésiques locaux. Comparaison dee pouvoirs aneethéeiquee.(Bul.Sc.pharm. t.30 pp 580-646, 1923).

1924.

6 - De la variation du pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne en fonction de la teneur en ione hydrogène. (C.R. Ac.dee Sciences.t.177, p.354, 1924 et Bul.Sc. pharm. t.31, p.513, 1924).

7 - De l'augmentation des aneethésies produites sur la cornée par alcalinisation des solutions de chlorhydrate de cocaïne. (C.R. Soc. Bio. t.92, p.605.1925 et Bul. Sc. pharm. t.32, p.271. 1925

1925.

8 - Sur l'hydrolyse spontanée de la base cocaïne en solution aqueuee à la température ordinaire. (Bul. Sc.pharm. t.32 p.405. 1925).

9 - Du rôle de la tension superficielle dans l'augmentation dee anesthésies produites par alcalinieation dee solutione de chlorhydrate de cocaïne. (avec R. David. C.R. Soc. Bio. t.93 p.836. 1925 et Bul. Sc.pharm. t.32 p.513 . 1925).

10 - Influence de la concentration des ions H sur un phénomène physiologique: Anesthésie de la cornée par le chlorhydrate de cocaïne.
(Thèse Doct.ès sciences nat. Brulliard éd. Saint-Dizier).

11 - Adrénaline et Capsules surrénales (Revue de Physiologie) (Bul. Sc.pharm.t.32 p.661. 1925)

12 - Les agents thérapeutiques chimiques en 1923-1924 (Revue de Chimiothérapie)(avec L.Deval Rev.méd.franc. t. 5 p. 391. 1924 et t.6 p.45. 1925).

1926.

13 - Contribution à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne. Action sur la chronaxie du nerf moteur. (avec H.Cardot. Bul. Sc.pharm. t.33 p.10 1926).

14 - Etude pharmacodynamique de quelques benzhydrylamines mono et dialcoxylées. (avec P.Sallé. Bul. Sc. pharm. t. 33 p. 91. 1926).

15 - Influence de l'Atropine et de l'Esérine sur la chronaxie du gyrus sigmoïde. (avec H.Cardot et D.Santenoise. C.R. Soc. Bio. t.95, p.1334. 1926).

16 - Action du chlorhydrate de cocaïne sur le tronc nerveux: Modification des paramètres de l'excitabilité des fibres sensitives. (avec H.Cardot. C.R. Soc.Bio. t. 95. p.1347. 1926).

1927.

17 - Excitabilité pneumogastrique et excitabilité corticale. (avec H.Cardot, D.Santenoise et P.Varé. C.R. Soc. Bio. t.96 p.665, 1927).

18 - Effets de la vagotomie sur l'excitabilité corticale. (avec H.Cardot, D.Santenoise et P.Varé. C.R. Soc. Bio. t.96 p.774, 1927).

19 - Effets de la section et de l'excitation des filets thyroïdiens d'origine pneumogastrique sur l'excitabilité corticale (avec H.Cardot, D.Santenoise et P.Varé. C.R. Soc.Bio. t.96 p.775, 1927).

20 - Influence de l'activité musculaire sur l'excitabilité corticale. (avec H.Cardot, D.Santenoise et P. Varé C. R. Soc. Bio. t. 97 p. 698, 1927).

21 - Sur les variations de l'excitabilité corticale en rapport avec l'excitabilité pneumogastrique, l'appareil thyroïdien et l'activité musculaire. (avec H.Cardot, D.Santenoise et P.Varé. C.R. Ac.Sc. t. 184 p. 1598, 1927).

22 - Contributions à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne. Action sur la chronaxie du nerf sensitif. (avec H.Cardot. C.R. Soc. Bio. t. 97, p.1136, 1927).

23 - Chronaxie des fibres motrices et sensitives du sciatique de la grenouille. (avec H.Cardot. C.R.Soc.Bio. t.97 p.1136, 1927).

24 - Mesure de l'activité des anesthésiques locaux. Etude quantitative de l'action du chlorhydrate de cocaïne sur les fibres nerveuses sensitives. (Bul.Sc. Pharm. t. 34 p. 1927).

25 - Influence de la réaction acide, neutre ou alcaline d'une solution anesthésique sur son pouvoir physiologique. (La Médecine. t. 8 p. 930, 1927).

26 - Nouveaux éléments du problème de la stérilisation des sondes. (avec F.Legueu et H.Verliac. Arch.urol.Clini. Necker. t.5 fas. 4 1927).

27 - Introduction à l'étude des antiseptiques. Etude numérique du croît d'un bacille pyocyanique dans un milieu de culture liquide. (avec Suzanne Lambin. C.R.Soc.Bio. t.96 p.1358. 1927 et Bul. Sc.Pharm. t.34 pp.401-490, 1927).

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-